

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—112909

⑬ Int. Cl.³
A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号
7306—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)6月29日

発明の数 1
審査請求 有

(全 5 頁)

⑮ 脂溶性エラスチンペプチド含有化粧品

⑯ 発明者 安藤裕

大垣市三塚町998番地

⑰ 特 願 昭57—225556

⑰ 出 願 人 一丸ファルコス株式会社

⑱ 出 願 昭57(1982)12月21日

岐阜県山県郡高富町高富337番地

⑲ 発 明 者 松井建次

岐阜市加野1667番地7号

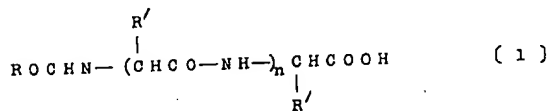
明 細 書

1. 発明の名称

脂溶性エラスチンペプチド含有化粧品

2. 特許請求の範囲

エラスチンペプチドの一般式 (1)



(式中、Rは脂肪族カルボン酸残基を表わし、R'はアルキル基を示す。)で示される、脂溶性エラスチンペプチド含有化粧品。

3. 発明の詳細な説明

この発明は、哺乳類動物皮膚組織を構成する蛋白線維質又は血管壁から酸又はアルカリ、あるいは酵素分解処理して得られる、油脂類に不溶なエラスチンプロテイン分解物をもとに得られた、一般式(1)中のnが2～300のエラスチンペプチドに、脂肪族カルボン酸エステルを用いて、その有機酸アシル結合してなる、新規な脂溶性エラスチンペプチド含有化粧品に関する。

本発明による脂溶性エラスチンペプチドは、化粧品に用いられるオイルベースなどの油脂類に対して、溶解性が良好である。

従来から、エラスチン線維をもとに、これを化粧品に応用する研究は、数多くなされてきたが、その応用に当つては、あらかじめ動物皮膚組織の靱帯及び血管壁を用い、これを酸又はアルカリ及びプロテナーゼ等の酵素分解を加えて処理して、水に可溶なエラスチンペプチドを用いるなどの利用が知られており、たとえば、(公開特許公報：昭53—101592)、(Parting, S. M., Davis H. F. 及び Adair G. S., (Biochem. J. 61, 11～21) 1955)、(Keller S., 及び Mandl J., (Biochem. Medicine 5, 842～847) 1971)、(公開特許公報：昭53—72832)、(公開特許公報：昭54—105238)などがある。

靱帯及び血管壁から得られたところの水溶性

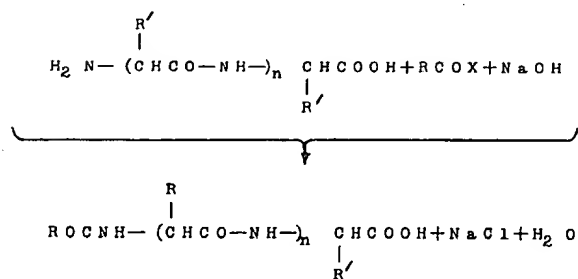
タイプのエラスチンペプチドの利用面の一つには、化粧品への利用がある。しかし、従来のエラスチンペプチドは、いずれも化粧品類への配合に当つて、水溶性であるがために、油性タイプの化粧品ベースである、例えば、オリーブ油、ヒマシ油、ヤシ油、その他の各種の植物油、流動パラフィン、ワセリン、セレシンなどの動物油、ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル等々の脂肪酸エステル類には、ほとんど溶けない欠点があつた。つまり、従来はメチル、エチル、又は、プロピルアルコール等の低級アルコール類にはわずかに溶けるのみであつた。そこで、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等のポリオール類には可溶であることから、あらかじめ、油性タイプの化粧品中に用いる際は、上述のポリオール類などを用いる必要があり、製剤化上、制約されていた。つまり、油性タイプの化粧品類への配合は、さらに、界面活性剤などを用いて、

分散化して用いる^要があり、このためにエラスチンペプチド本来のエモリエント効果又は特有の保湿滑性フィリング効果が、低下するなどの欠点があつた。

そこで本発明者らは、化粧品に適用される、オイルベース中で可溶なエラスチンペプチドについて研究を続けた結果、以下に述べるごとく脂溶性エラスチンペプチドを得ることに成功するに至つた。

本発明による脂溶性エラスチンペプチド（以下、便宜上OEPと略記する）の製造法を示せば、たとえば、靱帯又は血管壁をもとに、従来の公知な酸やアルカリ又は酵素を用いて分解処理されて得られたエラスチンペプチドに、脂肪酸カルボン酸エステルなどを用いることが出来、これを式示すれば、次のごとくである。

式中Rは脂肪酸又は芳香族カルボン酸残基であり、R'はアルキル基、さらにXは塩素又は臭素を示す。



上述したOEPの製造における、アシル化法としては、他の物質におけるSchotten-Baumann反応に準拠して行えば良い。
〔製造法〕

血管壁か又は靱帯を用い、この組織中に含まれるエラスチンペプチドを、アルカリ処理、酸処理を行つた後、沸騰（熱）シウウ酸処理法、アルコールを含むアルカリ水解法又はエラステーゼ消化法などにより抽出して得られた、エラスチンペプチドの溶液を、~~希~~400mlを取り希アルカリ溶液を加えて、pHが9.5～12.0となし、40～90℃の温度でカルボン酸ハロゲンナイドを約60gを30分間～1時間程度を

要して、攪拌下で滴下し、滴下終了後、同温度で更に数時間攪拌する。次いで希硫酸溶液にて、pH4.0以下となし、濾過して未反応物のエラスチンペプチド及び溶媒を除去した後の粗製物を、水中で分散させ、暖やかに攪拌してから濾過後、水にて洗浄を数回にわたり繰返し再度水に分散させた状態で、これに可溶な有機^溶媒を加え抽出を行つたのち、再結晶化を行つて、精製OEPが得られる。

これによつて得られた、新規アシル化エラスチンペプチド化合物は、淡黄色～淡黄褐色の結晶体で、水には難溶又は不溶であるが、各種の有機溶媒をはじめ、従来のエラスチンペプチドでは不溶であつた、各種の植物油、動物油、各種の脂肪酸エステル類に良く溶け、しかもステアリン酸、パルミチン酸などの高級脂肪酸エステル体にも溶解できるようになった。

〔物性の確認〕

前記した製造法に準拠して得られたOEPにおいて、例えばエラスチンペプチドーステアリ

ジ酸アシル化合物となしたものと、公知なエラスチンペプチドについて、比較検討を加えてみると、ビュレット反応では、両者共に赤紫～青紫を呈する。紫外吸収スペクトル（アルコール溶液）についてみると、第1図に示すごとくとなり、両者間では、とくに顕著な紫外吸収は認められないが、ただ250～280nmの広範囲にわたる、ブロードなショルダーを示す点が、従来のエラスチンペプチドと異なっている。

一方、安定性については、低分子化されたエラスチンペプチドに比べ、アシル化合物では、いずれも対日光照射や加熱条件下において、褐変化現象が抑制されることである。つまり従来の低分子なエラスチンペプチドでは、日光や加熱条件下で長時間さらすと、褐変化が進むために、化粧品等に配合した製品化後の安定性については、十分な配慮が必要であつたが、この要因としてはエラスチンペプチドの主な構成アミノ酸である、グリシン、アラニンが、糖類及び

紫外線や熱などの影響を受けて、窒素配糖体となり、次いでアマドリ転位を起して、アミノカルボニール反応が終了したとき、褐変化が進行すると考えられている。

本発明によるOEPでは、このような着色傾向が、著しく改善されることがわかつた。しかも、このOEPのメリットは、その化合構造からも理解されるごとく、界面活性剤としての条件を備えているために、乳化、分散性が著しく良好である。したがつて、クリーム、乳液等々における使用は容易となつた。本発明によるOEPの溶解性は、第1表中に示すごとくである。尚、第1表中では、OEPとして、前記の製造法に準拠してステアリン酸及びラウリン酸を用いて得られた化合物について示したが、製造に当つては、他の脂肪族カルボン酸エステル、芳香族カルボン酸エステルから、任意に選択して製造すれば、いずれもOEP化が可能である。

しかも本発明におけるOEPの製法は、その

すべてにおいて、従来から知られているSchotten-Baumann反応を採用すれば出来ることで、特別に条件を限定する必要もない。

また、出発原料であるエラスチンペプチドについては、とくに精製されたものを用いなくてもよいが、分子量が大ききときでは、ポリペプチドのN末端にしか脂肪酸が結合しないこととなり、このために、製造されたOEPは有機溶媒及び水に対しても不溶となるから、エラスチンペプチドの分子量の上限を、約3万のポリペプチドから、下限では約200のジペプチドに求めることの方が良い。

一方、毛髪用としては、ヘアーカラーの如く、毛髪自体に吸収させることを目的とすれば、得られたOEPの分子量が、約400～600程度にすると最適である。したがつて、化粧品配合用としては、OEPの製造の際に用いるエラスチンペプチドは、トリペプチド又はテトラペプチドが有利である。さらに、化粧品におい

て、これを肌に塗布して、表皮における被膜性を発揮させるようなときでは、OEPの分子量は1万～3万が最適である。

(第1表) (溶解性)

	エラスチンペプチド	OEP (ステアリン酸化合物)	OEP (ラウリン酸化合物)
水	S	IS	IS
エタノール	HS	S	S
ブチレングリコール	S	S	S
流動パラフィン	IS	S	S
イソプロピル ミリステート	IS	S	S
オクチルドデシル ミリステート	IS	S	S
オリーブ油	IS	S	S
スクワラン	IS	S	S
備考	S・・・可溶、SS・・・わずかに可溶、HS・・・溶けにくい、 IS・・・不溶 (表中、OEPについては、加温下での溶解性を示している。)		

さらに、前記のOEPの製造法では、脂肪族カルボン酸エステルとしてステアリン酸、ラウリン酸を用いて実施したが、これを低級脂肪酸

や、芳香族カルボン酸エステルを用いたときでは、油脂類への溶解性は低下するも、エタノールなどには非常に良く溶けるために、化粧水などや、ヘアートニックなどの処方中に、エタノールを高含有する様な場合では有利である。

(安全性)

本発明によるOEPについて、製造法で示したステアリン酸及び라우リン酸を用いて、得られた化合物の、安全性についてFDA(アメリカ連邦食品医薬品化粧品法にもとづく安全性試験法)に準拠して、皮膚一次刺激、眼粘膜一次刺激、光毒性、接触性アレルギー等について実施したが、いずれの試験においても、何ら毒性作用は認められず、安全性は高いものであることが確認され、皮膚外用塗布されても安全性には不安がないものである。尚、マウス(♂)による経口投与による、LD50値は、5000mg/kg以上であつた。

セタノール	2.0
ステアリン酸	1.5
流動パラフィン	8.0
セレシン	2.0
香料及び防腐剤	適量
精製水をもつて全量	100%とする。

(3) OEP含有ヘアーリンス

エラスチンペプチド-プロピオン酸化合物 (OEP)	12.0 %
ポリビニールピロリドン	1.8
水溶性ラノリン	1.5
エデト酸2ナトリウム	0.25
エタノール	5.0
香料及び防腐剤	適量
精製水をもつて全量	100%とする。

一方、本発明によるOEPについて、チロジナーゼ活性抑制作用についてみると、従来の水溶性のエラスチンペプチドと同様に、チロジナーゼ活性を抑制し、メラニンの生成抑制能を有することがわかつた。このことは肌の美白効果

次に、本発明によるOEPについての化粧料への添加について、2〜3の処方例を示す。

(処方例)

(1) OEP含有乳液

エラスチンペプチド-ステアリン酸化合物 (OEP)	10.0 %
カルボキシポリマー	0.2
グリセリン	21.0
エタノール	7.0
セタノール	0.02
1,3-ブチレングリコール	2.0
イソプロピルミリスチン酸	0.5
香料及び防腐剤	適量
精製水をもつて、全量	100%とする。

(2) OEP含有クリーム

エラスチンペプチド- ^{ラウ} ラウリン酸化合物 (OEP)	7.0 %
モノオレイン酸オクチルドデシル	8.0
モノオレイン酸グリセリン	9.0
ラノリン	3.0

果が期待されることから化粧料には有利である。第2表は、それぞれの検体を用いた検液(A液)を調整し、その20mlをシャーレ中に注加して、冷却凝固させて、その上に0.5%チロジナーゼ液を流し、37℃の恒温槽中に所定時間放置し、寒天表面の黒化される程度を観察し、チロジナーゼ活性抑制作用を^(24℃)測定し、メラニン色素の生成(黒化)の有無についてみたものである。

(第2表) (チロジナーゼ活性抑制作用)

物質及び溶解液濃度	黒化の有無
ブランク(精製水)	有
公知法によるエラスチンペプチド(平均分子量: 1,500) 4%含有水溶液	無
" " (平均分子量: 13,000)	"
OEP(プロピオン化合物) 4%含有エタノール溶液(平均分子量: 1,500)	"
OEP(ステアリン酸化合物) 4%含有エタノール溶液(平均分子量: 13,000)	"
L-アスコルビン酸0.5%含有水溶液	"
備考	A液(寒天3%、液体10%、L-チロジン0.1% $\frac{1}{15}$ Mリン酸緩衝液(pH6.8)86.9%)

4. 図面の簡単な説明

第1図は、エラスチンペプチド—ステアリン酸化合物(OEP)と、エラスチンペプチド、ステアリン酸の紫外吸収スペクトルを示したものである。

Aは、エラスチンペプチド(平均分子量1500)—ステアリン酸アシル化合物

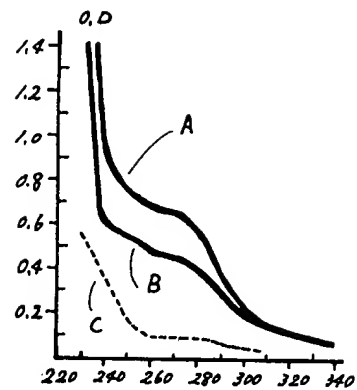
Bは、エラスチンペプチド(平均分子量1500)

Cは、ステアリン酸

特許出願人
一丸ファルコス株式会社
(代表者) 安藤 裕



第1図



THIS PAGE BLANK (USPTO)